

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<b>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>7</sup> :</b> <b>A61K 31/155, 31/64, 31/80, 31/13, A61P 3/10 // (A61K 31/155, 31:13) (A61K 31/64, 31:155) (A61K 31/80, 31:155, 31:13) (A61K 31/80, 31:64, 31:155)</b>	<b>A1</b>	<b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/40233</b>  <b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:</b> 13. Juli 2000 (13.07.00)
<b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/EP99/10098 <b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 16. Dezember 1999 (16.12.99)  <b>(30) Prioritätsdaten:</b> 198 60 698.2      30. Dezember 1998 (30.12.98)    DE  <b>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):</b> HEXAL AG [DE/DE]; Industriestrasse 25, D-83607 Holzkirchen (DE).  <b>(72) Erfinder; und</b> <b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US):</b> STRÜNGMANN, Thomas [DE/DE]; Hexal AG, Industriestrasse 25, D-83607 Holzkirchen (DE).		<b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  <b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>
<b>(54) Title:</b> PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING METFORMIN, ACARBOSE OR GLIMEPIRIDE AND OPTIONALLY POLY-(DIMETHYL)-SILOXANE  <b>(54) Bezeichnung:</b> PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNG ENTHALTEND METFORMIN, ACARBOSE ODER GLIMEPIRID UND WAHLWEISE POLY(DIMETHYL)SILOXAN  <b>(57) Abstract</b>  The invention relates to a pharmaceutical composition with improved effect and tolerability for the treatment of type II diabetes mellitus. Said composition contains a combination of metformin and/or its pharmaceutically acceptable salts and glimepiride and/or acarbose and optionally poly-(dimethyl)-siloxane as active components.  <b>(57) Zusammenfassung</b>  Die Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung mit verbesserter Wirkung und Verträglichkeit zur Behandlung von Typ-II-Diabetes mellitus, welche eine Kombination von Metformin und/oder dessen pharmazeutisch unbedenklichen Salzen und Glimepirid und/oder Acarbose und wahlweise Poly(dimethyl)siloxan als wirksame Komponenten enthält.		

### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNG ENTHALTEND METFORMIN, ACARBOSE ODER GLIMEPIRID  
UND WAHLWEISE POLY(DIMETHYL)SILOXAN

Die Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung mit verbesserter Wirkung und Verträglichkeit zur Behandlung von Typ-II-Diabetes mellitus, welche eine Kombination von Metformin und/ oder dessen pharmazeutisch unbedenklichen Salzen und Glimepirid und/ oder Acarbose und wahlweise Poly(dimethyl)siloxan als wirksame Komponente enthält.

5

Diabetes mellitus Typ II (NIDDM = non-insulin-dependent diabetes mellitus) zeigt sich in einer verminderten Insulinwirkung bzw. in einer Insulinunempfindlichkeit. Hauptsächlich tritt diese Diabetes-Form im Erwachsenenalter auf und wird unterschieden in Typ A mit normalem und Typ B mit erhöhtem Körpergewicht. Diese Krankheit hat eine erbliche  
10 Grundlage und wird durch überkalorische Ernährung begünstigt. Gewichtsreduktion kann zu einer Verbesserung der Stoffwechsellage führen (Typ IIB). Die Behandlung wird bisher mittels Diät und/ oder Einnahme oraler Antidiabetika, bei Komplikationen und Sekundärversagen mittels der Verabreichung von Insulin durchgeführt.

15 Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es nun, eine in der Wirksamkeit und Verträglichkeit verbesserte pharmazeutische Zusammensetzung zur Behandlung von Typ II Diabetes mellitus bereitzustellen, welche bei Sekundärversagen, Komplikationen und erfolgloser Diätbehandlung mit Erfolg eingesetzt werden kann und die Patienten-Compliance durch eine geringere Einnahmehäufigkeit verbessert.

20

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, daß die Kombination von Metformin und/ oder dessen pharmazeutisch unbedenklichen Salzen mit Glimepirid und/ oder Acarbose und wahlweise Poly(dimethyl)siloxan bei Sekundärversagen, Komplikationen und/ oder einer erfolglosen Diätbehandlung eine überlegene therapeutische Wirksamkeit aufweist. Die häufig

bei der Monotherapie dieser Wirkstoffe und bei der Verwendung der anderen gängigen Antidiabetika auftretenden gastrointestinalen Nebenwirkungen sowie die Gefahr der Hypoglykämie und der Gewichtszunahme werden durch Verwendung der erfindungsgemäßen Zusammensetzung wesentlich verringert bzw. vermieden, wobei die antidiabetische Wirkung verstärkt wird. Gegenüber den, gemäß dem Stand der Technik, bekannten und eingesetzten Antidiabetika wird durch die erfindungsgemäße Kombination eine vereinfachte, erfolgsversprechendere Therapie mit einer verbesserten Wirksamkeit auch für kompliziertere Diabetes-Fälle vom Typ II gewährleistet.

Metformin, ein 1,1-Dimethylbiguanid, ist ein orales Antidiabetikum, welches zur Behandlung von NIDDM verwendet wird. Metformin reduziert den Blutzuckerspiegel schwerpunktmäßig durch Hemmung der hepatischen Gluconeogenese sowie durch Reduktion der Glucoseresorption und durch Verringerung der peripheren Insulinresistenz. Im Gegensatz zu den ebenfalls sehr häufig verwendeten Sulfonylharnstoffen stimuliert Metformin nicht die Insulinfreisetzung aus den  $\beta$ -Zellen in der Bauchspeicheldrüse, sondern verbessert die Sensibilität des Gewebes für Insulin. Zusätzlich reduziert dieser Wirkstoff den Lipid- und Cholesterinspiegel im Serum. Die Bioverfügbarkeit beträgt 50-60 %. Gastrointestinale Beschwerden sind die üblichen Nebenwirkungen, die bei der Einnahme von Metformin mehr oder weniger stark auftreten.

Glimepirid ist ein Sulfonylharnstoff, der zur Behandlung von Typ II Diabetes mellitus verwendet wird. Er senkt den Blutzuckerspiegel, indem er die Insulinfreisetzung aus den  $\beta$ -Zellen der Bauchspeicheldrüse und den Glucosetransport und die Glucosemetabolisierung in den Muskel- und Fettzellen außerhalb der Bauchspeicheldrüse anregt. Eine Dephosphorylierung und Aktivierung des Schlüsselenzyms des Glucosetransportes und der Glucosemetabolisierung, verursacht durch die Glycosylphosphatidylinositol-spezifische Phospholipase C, stellt den außerhalb der Bauchspeicheldrüse stattfindenden Wirkmechanismus von Glimepirid dar. Relativ häufig tretenden Hypoglykämie und Gewichtszunahme sowie gastrointestinale Beschwerden als Nebenwirkungen auf.

Acarbose wirkt als  $\alpha$ -Glykosidasehemmer, d.h. durch Acarbose wird mittels einer kompetitiven Hemmung der  $\alpha$ -Glykosidase die enzymatische Aufspaltung von Kohlehydraten verzögert. Es wird somit die Resorption von Glucose aus dem Darm verzögert.

Bauchschmerzen, Durchfälle und Verdauungsstörungen sind die sehr häufig auftretenden unerwünschten Nebenwirkungen.

Poly(mono- oder dialkyl)siloxane, insbesondere das Poly(dimethyl)siloxan, auch bekannt unter dem Namen Dimeticon oder Simeticon gelten als pharmazeutisch unbedenkliche Silikonverbindungen.

Die der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe wird nun durch eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Behandlung von Typ II Diabetes mellitus gelöst, welche eine Kombination von Metformin und/ oder dessen pharmazeutisch unbedenklichen Salzen und Glimepirid und/ oder Acarbose und wahlweise Poly(dimethyl)siloxan als aktiven Bestandteil enthält.

Unter pharmazeutisch unbedenklichen Salzen des Metformins werden Säureadditionssalze verstanden. Diese erhält man durch die Reaktion von Metformin, welches in der freien Basenform vorliegt, mit pharmazeutisch unbedenklichen Säuren. Pharmazeutisch unbedenkliche Säuren sind anorganische Säuren (z.B. Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure) oder organische Säuren (z.B. Essig-, Propion-, Hydroxyessig-, Milch-, Brenztrauben-, Oxal-, Malein-, Malon-, Bernstein-, Fumar-, Äpfel-, Wein-, Citronen-, Methansulfon-, Ethansulfon-, Benzolsulfon-, p-Toluolsulfon-, Cyclohexansulfamin-, Salicyl-, p-Aminosalicyl- und Pamoasäure). Ebenso als Säureadditionssalze werden Solvate mit Metformin bezeichnet. Derartige Solvate sind z.B. Hydrate, Alkoholate und dergleichen. Bevorzugt wird Metformin Hydrochlorid als Salz verwendet.

Die in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung eingesetzte Menge an Metformin liegt zwischen 0,25 und 3,0 g. Bei Verwendung eines Salzes wird eine Menge eingesetzt, die einer Menge von 0,25- 3,0 g Metformin entspricht.

Die in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung eingesetzte Menge an Glimepirid liegt zwischen 0,5 und 10 mg.

Die in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung eingesetzte Menge an Acarbose liegt zwischen 20 und 400 mg.

Die in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung wahlweise eingesetzte Menge an Poly(dimethyl)siloxan liegt zwischen 5 und 1000 mg.

Die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung kann in Form von Tabletten, Filmtabletten, Brausetabletten, Granulaten, Kapseln, Dragees, Retardtabletten, Retardkapseln, Kautabletten, Pulvern, Säften, transdermalen therapeutischen Systemen, Suppositorien und Lösungen vorliegen.

Die erfindungsgemäße Zusammensetzung kann aus einer Initialdosis und einer verzögert freisetzenden Komponente bestehen. Die Initialdosis beinhaltet vorzugsweise Glimperid und/oder Acarbose und wahlweise Poly(dimethyl)siloxan als Pulver, Granulat und/oder Pellets, jeweils neben fakultativen Hilfsstoffen. Der in der Initialdosis enthaltene Wirkstoff bzw. die Kombination wird sofort nach der Einnahme freigesetzt. Der therapeutisch wirksame Blutplasmaspiegel des Wirkstoffes bzw. der Wirkstoffe wird mittels dieser Initialdosis sehr schnell erreicht, so daß kurz nach der Einnahme eine therapeutische Wirkung zu verzeichnen ist. Einer durch die Nahrungsaufnahme verursachten Hyperglykämie wird somit entgegengewirkt. Die verzögert freisetzende Komponente enthält Metformin und/oder dessen pharmazeutisch unbedenklichen Salze und wahlweise Poly(dimethyl)siloxan als Granulat und/oder Pellets, jeweils neben fakultativen Hilfsstoffen. Das Granulat oder die Pellets können entweder retardierende Hilfsstoffe enthalten, welche eine kontrolliert freisetzende Matrix bilden, oder mit einer kontrolliert freisetzenden Beschichtung versehen sein.

Geeignete retardierende Matrixbildner können hydrophile oder hydrophobe Polymere, wie z.B. Gummi, Celluloseether, Celluloseester, Acrylharze, Materialien, die auf Proteinen basieren, Nylon, Polyvinylchlorid, Stärke und Polyvinylpyrrolidon darstellen. Als wasserlösliche Polymere werden u.a. Polyvinylpyrrolidon, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxymethylcellulose, Poly(vinylalkohol), Alginate, Polydextrose, Carboxymethylen, hydrierte Hydroxyalkylcellulose und/oder Hydroxypropylmethylcelluloseether verwendet. Als wasserunlösliche Polymere werden Polyvinylchlorid, Ethylcellulose, Methylcellulose,

Carboxymethylcellulose (teilweise wasserlöslich, je nach mittleren Substitutionsgrad), Celluloseacetate, Celluloseacetatphthalate, Ethylenvinylalkohol, Alginsäure und/ oder deren Derivate, Acrylsäure- und/ oder Methacrylsäure-Copolymere, Methylmethacrylat-Copolymere, Ethoxyethylmethacrylat-Copolymere, Cyanoethylmethacrylate, Aminoalkylmethacrylat-Copolymere, Poly(acrylsäure), Poly(methacrylsäure), Methacrylsäurealkylamid-Copolymere, Poly(methylmethacrylate), Poly(methacrylsäureanhydride), Methylmethacrylate, Polymethacrylate, Poly(methylmethacrylat)-Copolymer, Polyacrylamide, Aminoalkylmethacrylat-Copolymere und/ oder Glycidylmethacrylat-Copolymere verwendet.

Ebenso können als Matrixbildner verdauliche, langkettige ( $C_8$  - $C_{50}$ , insbesondere  $C_{12}$  - $C_{40}$ ), substituierte oder unsubstituierte Kohlenwasserstoffe, wie z.B. Fettsäuren, Fettalkohole (Lauryl-, Myrestyl-, Stearyl-, Cetostearyl-, Ceryl- oder Cetylalkohol), Glycerinester von Fettsäuren (Witepsol, Glycerinmonostearat), Mineral- und Pflanzenöle (hydriertes Rizinusöl) und/ oder Wachse (Paraffinwachse, Silikonwachse, Bienenwachse, Rizinuswachse, Carnaubawachse und Glycowachse) verwendet werden. Die Kohlenwasserstoffe, die einen Schmelzpunkt zwischen 25 °C und 90 °C aufweisen, sind besonders geeignet. Die bevorzugten langkettigen Kohlenwasserstoffe stellen die Fettalkohole dar. Weitere mögliche Matrixbildner können Polyalkylenglykole sowie jegliche Kombinationen der aufgeführten matrixbildenden Stoffe sein.

Eine geeignete kontrolliert freisetzende Matrixform kann neben Metformin und/ oder dessen pharmazeutisch unbedenklichen Salzen und wahlweise Poly(dimethyl)siloxan bekannte, wasserlösliche Hilfsstoffe, welche, genauso wie der Wirkstoff bzw. die Wirkstoffe, in ein Gerüst, gebildet aus wasserunlöslichen, unverdaulichen Hilfsstoffen, eingebettet sind, enthalten. Durch Herauslösen der löslichen Bestandteile entstehen Poren, durch die der bzw. die Wirkstoff(e) nach außen diffundieren. Als gerüstbildende Substanzen können Polymere wie Polyvinylchlorid, Polyethylen, Polyamid, Silicone, Ethylcellulose und/ oder Methacryl-Acrylat-Copolymere eingesetzt werden. Das Wirkstoff-Hilfsstoff-Gemisch wird entweder direkt oder nach dem Feuchtgranulieren mit organischen Lösungsmitteln bzw. Bindemittellösungen zu Tabletten verpreßt oder in Pelletform in Kapseln gefüllt.

Eine derartige kontrolliert freisetzen Matrix kann aus einer oder mehreren Alkylcellulosen und einem oder mehreren C<sub>12</sub> -C<sub>36</sub> aliphatischen Alkoholen sowie wahlweise mindestens einem Polyalkylenglykol bestehen.

- 5 Bei einer weiteren erfindungsgemäßen Matrixform kann Metformin und/ oder dessen pharmazeutisch unbedenklichen Salzen und wahlweise Poly(dimethyl)siloxan mit bekannten wasserlöslichen Hilfsstoffen und fettähnlichen Stoffen kombiniert werden. Als lipophile Stoffe können abbaubare Mono-, Di- und Triglyceride (Glyceinmonostearat, Glycerolmonooleat, Glycerintripalmitat), aber auch erodierbare Fettalkohole (Lauryl-,  
10 Myristyl-, Stearyl-, Cetyl- oder Cerylalkohol) mit einem Schmelzpunkt von 30-80 °C verwendet werden. Die Wirkstoffabgabe erfolgt durch Diffusion und durch enzymatischen Abbau der lipophilen Stoffe. Das Einbetten von Metformin und/ oder dessen pharmazeutisch unbedenklichen Salzen und wahlweise Poly(dimethyl)siloxan in die Matrix erfolgt durch Schmelzen, Sprüherstarren, Sprühtrocknen, Granulieren oder Direkttablettieren.

15

- Eine weitere erfindungsgemäße Matrixform kann Metformin und/ oder dessen pharmazeutisch unbedenklichen Salze und wahlweise Poly(dimethyl)siloxan, in eine gelbildende Matrix aus z.B. Hydroxymethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Alginat und/ oder Polyacrylsäure eingebettet, enthalten. Das  
20 Polymer hydratisiert und bildet eine gelartige Schicht, welche langsam erodiert und so den bzw. die Wirkstoff(e) kontrolliert freisetzt.

- Andere pharmazeutisch geeignete Hilfsstoffe, welche nach dem Stand der Technik üblich sind, wie z.B. Verdünnungsmittel, Schmiermittel, Bindemittel, Granulierungshilfsmittel,  
25 Farbstoffe, Aromastoffe, Detergenzien, Puffer, Antihafmittel und/ oder Gleitmittel können zudem in der kontrolliert freisetzen Matrix enthalten sein.

- Die in eine kontrolliert freisetzen Matrix eingebettete erfindungsgemäße Zusammensetzung kann noch mit einem bekannten, pharmazeutisch geeigneten, nicht kontrolliert freisetzen  
30 Überzugsmittel filmbeschichtet werden, wobei ein wässriger Filmüberzug bevorzugt wird.

Geeignete kontrolliert freisetzen Überzugsmittel sind wasserunlösliche Wachse und/ oder Polymere (Polymethacrylate) und/ oder wasserunlösliche Cellulose, insbesondere



Ethylcellulose, wahlweise wasserlösliche Polymere wie Polyvinylpyrrolidon oder wasserlösliche Cellulose, wie Hydroxypropylcellulose oder Hydroxypropylmethylcellulose. Zudem können bei Bedarf noch andere wasserlösliche Agenzien wie Polysorbat hinzugefügt werden. Das mit einer verzögert freisetzenden Beschichtung versehene Granulat und/ oder die Pellets können dadurch erhalten werden, daß Granulat und/ oder Pellets, die gegebenenfalls für die Initialdosis hergestellt wurden, mit der entsprechenden verzögert freisetzenden Beschichtung versehen werden.

Metformin erhöht die Sensibilität der Gewebe für Insulin. Durch die kontrollierte Freisetzung wird eine erhöhte Insulinsensibilität über einen längeren Zeitraum erreicht. Die Einnahmehäufigkeit kann somit wesentlich verringert werden und die Gefahr einer Hyper- und Hypoglykämie wird stark gesenkt. Die Einnahme dieser retardierenden Form der erfindungsgemäßen Zusammensetzung z.B. vor dem Frühstück gewährleistet einen Schutz vor Hyper- und Hypoglykämie während des ganzen Tages. Die sonst übliche dreimal tägliche Einnahme von antidiabetisch wirksamen Stoffen kann mittels dieser retardierenden Form der erfindungsgemäßen Zusammensetzung auf ein- bis zweimal täglich reduziert werden. Die Patienten-Compliance wird somit durch die erfindungsgemäße Zusammensetzung wesentlich verbessert bei gleichzeitig besserer Wirkung.

Die retardierende Form der erfindungsgemäßen Zusammensetzung kann in Form einer Kapsel, insbesondere einer Gelatinekapsel vorliegen, wobei die Kapsel die Initialdosis und die retardierende Komponente, wie oben beschrieben, beinhaltet. Die Initialdosis kann als Pulver, Granulat und/ oder Pellets vorliegen. Die retardierende Komponente kann als Granulat und/ oder Pellets vorliegen.

Die retardierende Form der erfindungsgemäßen Zusammensetzung kann in Form einer Zweischiichttablette vorliegen. Die erste Schicht stellt die Initialdosis dar, welche aus dem oben beschriebenen Pulver, Granulat und/ oder Pellets gepreßt wird. Die zweite Schicht beinhaltet die oben beschriebene verzögert freisetzende Komponente, welche aus dem entsprechenden Granulat und/ oder Pellets gepreßt wird.

Zur Herstellung der oben genannten Dosierungsformen können die nach dem Stand der Technik bekannten pharmazeutischen Hilfsstoffe, wie Tablettenbinder, Füllstoffe,

Konservierungsmittel, Tablettensprengmittel,<sup>8</sup> Fließregulierungsmittel, Weichmacher, Netzmittel, Dispergiermittel, Emulgator, Retardierungsmittel und/ oder Antioxidantien, und/ oder sonstige bekannte Träger- und Verdünnungsmittel verwendet werden.

### **Patentansprüche**

1. Pharmazeutische Zusammensetzung, gekennzeichnet durch eine Kombination von Metformin und/ oder dessen pharmazeutisch unbedenklichen Salzen und Glimepirid und/ oder Acarbose und wahlweise Poly(dimethyl)siloxan als aktive Bestandteile.
2. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1 zur Verwendung bei der Behandlung  
5 von Typ II Diabetes mellitus.
3. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, gekennzeichnet durch Säureadditionssalze des Metformins, insbesondere das Hydrochlorid.
4. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, gekennzeichnet durch eine Menge an Metformin von 0,25-3,0 g.
- 10 5. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, gekennzeichnet durch eine Menge an Metformin-Salz(en), die einer Menge von 0,25-3,0 g Metformin entspricht.
6. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, gekennzeichnet durch eine Menge an Glimepirid von 0,5-10 mg.
- 15 7. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, gekennzeichnet durch eine Menge an Acarbose von 20-400 mg.
8. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, gekennzeichnet durch eine Menge an Poly(dimethyl)siloxan von 5-1000 mg.
- 20 9. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der vorangegangenen Ansprüche in der Form von Tabletten, Filmtabletten, Brausetabletten, Granulaten, Kapseln, Dragees, Retardtabletten, Retardkapseln, Kautabletten, Pulvern, Säften, transdermalen therapeutischen Systemen, Suppositorien und Lösungen.

10. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, welche folgende Komponenten umfaßt oder aus ihnen besteht:

a) eine Wirkstoffinitialdosis, die Glimepirid und/ oder Acarbose und wahlweise Poly(dimethyl)siloxan als aktive Bestandteile neben fakultativen Hilfsstoffen enthält

b) eine verzögert freisetzende Komponente, welche Metformin und/ oder dessen pharmazeutisch unbedenklichen Salze und wahlweise Poly(dimethyl)siloxan als aktive Bestandteile neben fakultativen Hilfsstoffen enthält.

11. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß bei der Initialdosis die aktiven Bestandteile in Form von Pulver, Granulat und/ oder Pellets vorliegen

12. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß bei der verzögert freisetzenden Komponente die aktiven Bestandteile in Form von Granulat und/ oder Pellets vorliegen.

13. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 10 oder 12, gekennzeichnet durch die Einbettung einer therapeutisch wirksamen Menge an Metformin und/ oder dessen pharmazeutisch unbedenklichen Salzen und wahlweise Poly(dimethyl)siloxan in eine Matrix, welche die kontrollierte Freisetzung gewährleistet.

14. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 10, 12 oder 13, gekennzeichnet durch eine kontrolliert freisetzende Matrix, die hydrophile und/ oder hydrophobe Polymere, insbesondere Gummi, Celluloseether, Acrylharze und/ oder Materialien auf Proteinbasis, und/ oder verdauliche langkettige, substituierte oder unsubstituierte Kohlenwasserstoffe, insbesondere Fettalkohole, Fettsäuren, Glycerinester von Fettsäuren, Mineral- und/ oder Pflanzenöle sowie Wachse und/ oder Polyalkylenglykole als Retardierungsmittel enthält.

15. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 10 oder 12, gekennzeichnet durch eine normal freisetzende Matrix und ein kontrolliert freisetzender Überzug als verzögert freisetzende Komponente.

16. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 15, gekennzeichnet durch wasserunlösliche Wachse und Polymere und/ oder wasserunlösliche Cellulose und/ oder wasserlösliche Polymere und/ oder wasserlösliche Cellulose und wahlweise Polysorbat als geeignete kontrolliert freisetzende Überzugsmittel.

17. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 16, gekennzeichnet durch Polymethacrylat und/ oder Ethylcellulose und/ oder Hydroxypropylcellulose

Hydroxypropylmethylcellulose und/ oder Polyvinylpyrrolidon als kontrolliert freisetzen-  
Überzugsmittel.

18. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der vorangegangenen Ansprüche in Form  
einer Kapsel, insbesondere einer Gelatinekapsel, wobei die Kapsel die Initialdosis und die  
5 verzögert freisetzen- Komponente enthält.

19. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der vorangegangenen Ansprüche in Form  
einer Zweischiichttablette, wobei die Tablette als erste Schicht die Initialdosis und als  
zweite Schicht die verzögert freisetzen- Komponente enthält.

20. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der vorangegangenen Ansprüche,  
10 gekennzeichnet durch Tablettenbinder, Füllstoffe, Konservierungsmittel,  
Tablettensprengmittel, Fließregulierungsmittel, Weichmacher, Netzmittel,  
Dispergiermittel, Emulgator, Retardierungsmittel und/ oder Antioxidantien und/ oder  
sonstige bekannte Träger- und Verdünnungsmittel als Hilfsstoffe.

21. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der  
15 Ansprüche 1-20, bei dem man die aktiven Bestandteile Metformin und/ oder dessen  
pharmazeutisch unbedenklichen Salze und Glimepirid und/ oder Acarbose und wahlweise  
Poly(dimethyl)siloxan mit mindestens einem pharmazeutisch annehmbaren Träger vereint.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/10098

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/155 A61K31/64 A61K31/80 A61K31/13 A61P3/10  
 //(A61K31/155, 31:13), (A61K31/64, 31:155), (A61K31/80, 31:155, 31:13),  
 (A61K31/80, 31:64, 31:155)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	LETTIERI, J. (1) ET AL: "Pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamic (PD) interaction between acarbose (A) and metformin (M) in diabetic (NIDDM) patients." CLINICAL PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS, (FEB., 1998) VOL. 63, NO. 2, PP. 155. MEETING INFO.: NINETY-NINTH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN SOCIETY FOR CLINICAL PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS NEW ORLEANS, LOUISIANA, USA MARCH 30-APRIL 1, 1998 AMERICAN SOCI, XP000881906	1-5,7,20
Y	abstract — -/-	1-21

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☐ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 March 2000

Date of mailing of the international search report

03/04/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-5018

Authorized officer

Herrera, S

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/10098

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MAGNER, J. (1) ET AL: "Efficacy and safety of acarbose in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin." DIABETOLOGIA, (AUG., 1998) VOL. 41, NO. SUPPL. 1, PP. A231. MEETING INFO.: 34TH ANNUAL MEETING OF THE EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF DIABETES BARCELONA, SPAIN SEPTEMBER 11, 1998 EUROPEAN ASSOCIATIO FOR THE STUDY OF DIABETES. , XP000881927	1-5,7,20
Y	abstract	1-21
X	HALIMI, S. ET AL: "Acarbose combined with metformin improves the glycemic control in NIDDM patients with overweight." DIABETOLOGIA, (AUG., 1998) VOL. 41, NO. SUPPL. 1, PP. A238. MEETING INFO.: 34TH ANNUAL MEETING OF THE EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF DIABETES BARCELONA, SPAIN SEPTEMBER 11, 1998 EUROPEAN ASSOCIATIO FOR THE STUDY OF DIABETES. , XP000881925	1-5,7,20
Y	abstract	1-21
X	SCHEEN, A. J. (1): "Clinical efficacy of acarbose in diabetes mellitus: A critical review of controlled trials." DIABETES & METABOLISM, (SEPT., 1998) VOL. 24, NO. 4, PP. 311-320. , XP000881941	1-5,7,20
Y	page 315, right-hand column, line 5-31	1-21
X	HANEFELD, M. ET AL: "Metformin improves metabolic control in non-insulin-dependent diabetics with acarbose monotherapy." DIABETOLOGIA, (1997) VOL. 40, NO. SUPPL. 1, PP. A312. MEETING INFO.: 16TH INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION CONGRESS HELSINKI, FINLAND JULY 20-25, 1997 , XP000881945	1-5,7,20
Y	abstract	1-21
X	CHARPENTIER, G. (1) ET AL: "Addition of glimepiride significantly improves glycaemic contro in type 2 diabetic patients insufficiently controlled on metformin." DIABETOLOGIA, (AUG., 1998) VOL. 41, NO. SUPPL. 1, PP. A233. MEETING INFO.: 34TH ANNUAL MEETING OF THE EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF DIABETES BARCELONA, SPAIN SEPTEMBER 11, 1998 EUROPEAN ASSOCIATIO FOR THE STUDY OF DIABETES. , XP000881926	1-6,20
Y	abstract	1-21

**PCT/EP 99/10098**

Seite 1 von 2



C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	MAGNER, J. (1) ET AL: "Efficacy and safety of acarbose in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin." DIABETOLOGIA, (AUG., 1998) VOL. 41, NO. SUPPL. 1, PP. A231. MEETING INFO.: 34TH ANNUAL MEETING OF THE EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF DIABETES BARCELONA, SPAIN SEPTEMBER 11, 1998 EUROPEAN ASSOCIATIO FOR THE STUDY OF DIABETES. , XP000881927	1-5,7,20
Y	Zusammenfassung	1-21
X	HALIMI, S. ET AL: "Acarbose combined with metformin improves the glycemic control in NIDDM patients with overweight." DIABETOLOGIA, (AUG., 1998) VOL. 41, NO. SUPPL. 1, PP. A238. MEETING INFO.: 34TH ANNUAL MEETING OF THE EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF DIABETES BARCELONA, SPAIN SEPTEMBER 11, 1998 EUROPEAN ASSOCIATIO FOR THE STUDY OF DIABETES. , XP000881925	1-5,7,20
Y	Zusammenfassung	1-21
X	SCHEEN, A. J. (1): "Clinical efficacy of acarbose in diabetes mellitus: A critical review of controlled trials." DIABETES & METABOLISM, (SEPT., 1998) VOL. 24, NO. 4, PP. 311-320. , XP000881941	1-5,7,20
Y	Seite 315, rechte Spalte, Zeile 5-31	1-21
X	HANEFELD, M. ET AL: "Metformin improves metabolic control in non-insulin-dependent diabetics with acarbose monotherapy." DIABETOLOGIA, (1997) VOL. 40, NO. SUPPL. 1, PP. A312. MEETING INFO.: 16TH INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION CONGRESS HELSINKI, FINLAND JULY 20-25, 1997 , XP000881945	1-5,7,20
Y	Zusammenfassung	1-21
X	CHARPENTIER, G. (1) ET AL: "Addition of glimepiride significantly improves glycaemic contro in type 2 diabetic patients insufficiently controlled on metformin." DIABETOLOGIA, (AUG., 1998) VOL. 41, NO. SUPPL. 1, PP. A233. MEETING INFO.: 34TH ANNUAL MEETING OF THE EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF DIABETES BARCELONA, SPAIN SEPTEMBER 11, 1998 EUROPEAN ASSOCIATIO FOR THE STUDY OF DIABETES. , XP000881926	1-6,20
Y	Zusammenfassung	1-21